

Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Zur Kenntnis der Fehlbildungen des Sehorgans,
insbesondere der angeborenen Mikrophthalmie.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
ADOLF LEUENBERGER
von Huttwil (Be)

Basel 1955

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. med. A. Werthemann.

Tag der Promotion: 5. Juli 1951.



Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. WERTHEMANN).

**Zur Kenntnis der Fehlbildungen des Sehorgans,
insbesondere der angeborenen Mikrophthalmie.**

Von

ADOLF LEUENBERGER.

Mit 4 Textabbildungen.

Einleitung.

In den letzten Jahren haben Ergebnisse neuerer Untersuchungen zur Erkenntnis beigetragen, daß Störungen in der Augenentwicklung häufiger peristatischen Einflüssen während der Schwangerschaft als endogen bedingten Vererbungsfaktoren zugeschrieben werden müssen. Wir denken hier in erster Linie an die kongenitale Toxoplasmose und die Embryopathien nach verschiedenen Virusinfektionen. (Literatur zitiert nach einer zusammenfassenden Darstellung von WERTHEMANN 1948).

NICOLLE und MANCEAU (1908), ZABIN und OLITZKY (1935) sowie PAIGE, COWEN und WOLF (1942) haben die grundlegenden Arbeiten über die *Toxoplasmainfektion* publiziert. Die kongenitale Toxoplasmose, wie sie SABIN, BAMATTER u. a. in Monographien beschrieben haben, zeigt neben visceralen und generalisierten exanthematischen Formen die für die Hirn- und Augenentwicklung wichtigen Bilder der Encephalomyelitis und Chorioretinitis. Als Folgezustände dieser entzündlichen Augenläsionen sind gefunden worden: Hydrocephalus externus und internus, intracerebrale Calcifikationen, Mikrophthalmus, Schädigungen der Linse und der Iris, Persistenz der Pupillarmembran, Atrophie des Fasciculus opticus und besonders Chorioretinitis centralis (sog. „Maculakolobome“).

In Australien fand GREGG (1942) nach *Rubeoleninfektion* der Mutter ein gehäuftes Auftreten von angeborenen Katarakten bei den Säuglingen. Seinen Untersuchungen folgten andere durch REESE in Amerika, durch SIMPSON, ERICKSON und ALBOUGH in England sowie durch GIELSE in Holland. In der Schweiz haben sich vor allem FRANCESCHETTI, BAMATTER und BOURQUIN mit den Auswirkungen dieser Rubeolenembryopathie beschäftigt. Als Fazit all dieser Untersuchungen ergab sich das Schädigungssyndrom Taubheit, Katarakt und kongenitaler Herzfehler. Zahnanomalien, Kopfmißbildungen, Eingeweide- mißbildungen, Mongolismus, Pes valgus, Pes varus sowie physische und geistige Unterentwicklung können das Krankheitsbild ergänzen.

Diese Virusschädigung, die in der Frühschwangerschaft durch die Einwirkung der Kontagien auf die kritischen Phasen der Organogenese erfolgt, kann so schwerwiegend sein, daß es zum Abort kommt. In jüngster Zeit haben GLATTHAAR und TÖNDURY (1950) Untersuchungen an abortierten Früchten nach Rubeolenerkrankung der Mutter veröffentlicht.

Im Schrifttum der neueren Zeit nimmt die *retrolentale Fibroplasie* einen immer breiteren Raum ein. Diese Bezeichnung prägte TERRY 1942 für eine Masse von Bindegewebe und gliös degeneriertem Retinagewebe hinter der Linse von Frühgeborenen. Mit der Zunahme der Frühgeburten (niedrigeres Geburtsgewicht) zeigte sich besonders in Amerika eine ungewöhnliche Vermehrung dieser Augenveränderungen. Nach Angaben von HEATH sind diese Defekte für etwa die Hälfte der Fälle von Blindheit im Vorschulalter verantwortlich. Über die Ursachen herrschen verschiedene Ansichten. REESE und PAYNE (1946) glaubten noch, die Schädigungen seien schon bei der Geburt vorhanden, KRAUSE (1946) wies auf die Störungen verschiedener Teile des Neuroektoderms hin und schlug die Bezeichnung „*Encephalo-ophthalmic Dysplasia*“ vor, weil er neben den ocularen Gewebsalterationen Schädigungen des Gehirns und geistiges Zurückbleiben feststellte. Dies bestätigte INGALLS (1948), doch ist nach TERRY, REESE u. a. dieses Zusammentreffen nicht zwingend. REESE (1949) und auch KLIEN (1949) sehen als Ursache der Augenschädigung „angiomatöse“ Veränderungen im Zusammenhang mit Blutungen bei der Mutter. Auf der anderen Seite wird eine metabolische Krankheit in Betracht gezogen. KINSEY und ZACHARIAS (1949) betonen die Möglichkeit von Vitamin A-Mangel, während OWENS und OWENS (1949) α -Tocopherol therapeutisch wirksam fanden.

HEATH klassifiziert 1950 in einer eingehenden Arbeit alle diese fibrösen Veränderungen hinter der Linse und erwähnt neben der eigentlichen Fibroplasie der Frühgeburt („*Retinopathia of premature*“) auch verschiedene Typen von sporadischen Fällen.

Im gleichen Jahre unterscheiden HEPNER, KRAUSE und NARDIN bei diesen Augenveränderungen hinter der Linse solche mit pränataler und solche mit postnataler Entstehung, wobei die letzteren $\frac{2}{3}$ der Fälle ausmachen und gerade diese Gruppe weist in den letzten Jahren eine markante Zunahme auf. Diese Autoren, wie auch FRANCESCHETTI (1950), REESE und BLODI (1950), beschränken den Ausdruck *retrolentale Fibroplasie* auf stark untergewichtige Frühgeburten, die innerhalb der ersten 6 Lebensmonate doppelseitig erblinden, unter Fehlen von ähnlichen hereditären Augenkrankheiten in der Familie.

Eine interessante und in ihrer Vollständigkeit einzigartige Untersuchung über das Vorkommen von Augenentwicklungsstörungen erschien von SJÖGREN und LARSSON (1949). Die beiden Autoren berichten

besonders über *Mikrophthalmie und Anophthalmie mit oder ohne gleichzeitig bestehender Oligophrenie* in schwedischen Blindenschulen und konnten mit Hilfe von Nachforschungen in Kirchenbüchern und Umgebungsuntersuchungen ein fast vollständiges Material über alle in Schweden vorkommenden Fälle erfassen. Ihre Arbeit ist zur Hauptsache eine klinisch- und genetisch-statistische und weist einige pathologisch-anatomisch wichtige Angaben auf.

Aus dem Zeitraum der letzten 50 Jahre eruierten sie 137 Fälle von Mikrophthalmie, wovon 58 mit gleichzeitiger Oligophrenie. Von den im Zeitraum 1918—1937 geborenen blinden Kindern zeigen 45 (8%) Mikrophthalmie, wobei die Hälfte gleichzeitig mit Oligophrenie behaftet ist. Das Zusammenfallen von Mikrophthalmie mit Oligophrenie ist 70mal häufiger als nach statistischer Wahrscheinlichkeit zu erwarten wäre (0,7%). Nach ihrer Ansicht muß die Kombination von Mikro- oder Anophthalmie mit Oligophrenie als streng gebundene Krankheitsform aufgefaßt werden.

Unsere eigene Studie zu dieser Frage gründet sich auf die pathologisch-anatomische Untersuchung am Falle eines 3 Wochen vor dem Termin geborenen Mädchens, das am 4. Tage nach der Geburt im Kinderhospital ad exitum kam. Herrn Prof. FREUDENBERG sind wir für die Überlassung der Krankheitsgeschichte zu Dank verpflichtet. Es ist unsere Absicht, diese Augenmißbildung auf Grund histologischer und pathologischer Untersuchung hauptsächlich in Beziehung zur retrolentalen Fibroplasie und dem Sjögren-Larsson-Syndrom zu besprechen und einzuordnen.

Beschreibung des Falles.

Beim vorliegenden Fall handelt es sich um das 4. Kind (Marianne) der Familie G., das als Sturzgeburt 3 Wochen vor dem Termin am 7. 3. 50 zur Welt kam.

Eintrittsbefund des Kinderspitals Basel: 2090 g schwere Frühgeburt. Gesicht und Hände cyanotisch, Lippen und Mundschleimhaut blaurot verfärbt. Kurze und stoßende Atmung. Zeichen schwerer Mißbildung: breite Nasenwurzel, Augen und Lider nicht sichtbar.

Bericht der Universitäts-Augenklinik: Palpatorisch keine Orbita-Apertur, Lider fest zugeklemt. Öffnung der Lidspalte mit Desmarres ergibt lediglich einen nicht ganz überblickbaren, mit Schleimhaut ausgekleideten und mit gelblichem Sekret gefüllten Conjunctivalsack. Durch die Schleimhaut hindurch schimmert ein weißliches Gewebe, von dem nicht festzustellen ist, ob es sich um Tarsusbindegewebe oder einen rudimentär angelegten Bulbus handelt. Wahrscheinlichkeitsdiagnose: angeborener Anophthalmus beiderseits.

Verlauf: Vier Tage nach Spitaleintritt unter zunehmender stoßender Atmung und Cyanose ad exitum. Überweisung an die Pathologische Anstalt mit der Diagnose: Anophthalmus, Hexadaktylie, Affenfurche der Hand.

Eigene nachträgliche Erhebungen.

Schwangerschaft: Kein Erbrechen, keine Kopfschmerzen und kein Augenflimmern. Folgende Viruskrankheiten werden negiert: Rubeolen, Masern, Vari-

cellen, Herpes, Parotitis, Poliomyelitis, Hepatitis. Geburtsverlauf ohne Komplikationen (Sturzgeburt).

Familienanamnese. Großeltern: Weder Augenkrankheiten (im besonderen Blindheit) noch Oligophrenie oder andere Geisteskrankheiten eruierbar. Väterlicherseits: Großmutter im hohen Alter nach Schlaganfall gelähmt. Großvater starb nach vorherigen Selbstmordversuchen und -drohungen an „Lungenschlag“ im Alter von 86 Jahren. Mütterlicherseits: Großmutter herzkrank, lebt noch. Großvater starb an Herzschlag. — *Eltern:* Mutter: Ohne Geschwister, hochgradig kurzsichtig. Vater: Von 2 erstgeborenen Geschwistern eines totgeborenen, eines nach wenigen Tagen gestorben (Ursache nicht bekannt). Älterer lebender Bruder gesund. Vater als 4. Kind 1942 Ablatio retinae nach Trauma, die unbehandelt zu einseitiger Blindheit führte. Jüngerer Bruder wechselt als Kaufmann oft die Stelle; er sei „geistig belastet“. — *Geschwister:* Zwei ältere Schwestern (22 und 21 Jahre) kurzsichtig. Die eine soll an Hornhautverkrümmung leiden. Bruder (7 Jahre) o. B. — Eltern und Geschwister des Falles sollen alle Primarschulklassen besucht haben. Epilepsie soll in der Familie nicht vorkommen. Von verschiedener Seite wird die Familie ohne nähere Angaben als „nervös belastet“ geschildert.

Sektionsbefund. S.-Nr. 278/50 (Prof. A. WERTHEMANN).

Außere Beschreibung. Leiche eines eher kümmerlichen, etwas frühgeborenen Säuglings von teilweise dunkelgelber Haut. Ödematöses äußeres weibliches Genitale. Am Rücken keine Spaltbildungen. Ohrmuscheln beiderseits etwas flach. Augenlider als strichförmig eingezogene Furchen. Nasenwurzel etwas breit. Normale Nabelbildung. Am Kleinfinger der linken Hand ein überzähliger, nur mit einer Weichteilbrücke verbundener 6. Finger. Auf der rechten Seite Fingerzahl normal. Füße in Varusstellung abgelenkt, besonders links. Auffallende Größe der Großzehen, welche die krallenartig gekrümmten übrigen Zehen fast um Gliedlänge überragen. An der Fußsohle deutlich eine mediane Längsfurche, infolge einer Querverwölbung des Fußgerüsts.

Eröffnung der Brust und Bauchhöhle: Lungen etwas zurückgesunken, in den Randteilen gebläht. Pleurahöhlen leer. Mediastinales Fettgewebe spärlich. Thymusdrüse mittelgroß. Obere Hohlvene und Vena lienalis prall gefüllt. Zwerchfell intakt, rechts und links an der 5. Rippe stehend.

Hals- und Brustorgane. Topographische Sektion: Speiseröhre mit stark gestauter dunkelroter Schleimhaut. Normale Ausbildung der Uvula. Tonsillen klein. Schilddrüse ziemlich groß und nach hinten greifend. Schleimhaut der Luftröhre wenig injiziert, mit etwas fetzigem Inhalt. Lymphdrüsen zart und klein.

Lungen: Rechte Lunge nur ganz unvollständig gelappt, zwischen Ober- und Unterlappen nur eine Kerbe. Abtrennung auf der linken Seite eher noch spärlicher.

Herz: Etwas quergelegen, mit der Spitze eher nach rechts gewendet. Im Herzbeutel etwas fettsüchtiger, nicht vermehrter Inhalt. Rechte und linke Herzkammer hypertrophisch. Rechter Vorhof und rechtes Herzohr stark dilatiert. Desgleichen die Kammerscheidewand im unteren Teile kräftig entwickelt. Im oberen muskulären Teile ein Defekt, der für die leicht gespreizte Pinzette passierbar ist.

Vom rechten Herzen ein Truncus arteriosus communis abgehend, aus dem sich der Aortenbogen entwickelt und die großen Hals- und Armgefäße abgehen. An diesem Truncus 3 Semilunarklappen. Aus einem Sinus ein einziges Kranzgefäß abgehend, welches sich gleich nach dem Abgang in einen Ramus descendens und einen nach rechts verlaufenden Ramus circumflexus teilt. Zwischen den beiden Lungen eine arterielle Querverbindung, welche mit der Aorta verbunden ist, offenbar mit Hilfe des Ductus Botalli. Die Lungenvenen rechts und links richtig ausgebildet, münden in den eher verkleinerten Vorhof. Desgleichen die Einmündungen der Vena cava cranialis und caudalis in den rechten Vorhof normal. Foramen ovale offen.

Bauchorgane. Leber mittelgroß und ziemlich blutreich, überragt den Rippenbogen um gut Querfingerbreite. Gallenblase leicht geknickt. Die groben Gallenwege durchgängig. Milz ebenfalls ziemlich groß, blutreich und dunkelrot. Pankreas in richtiger Lage. Bei vollkommenem Fehlen einer Befestigung des Coecums und des Colon ascendens ein Mesenterium commune vorhanden. Im Dickdarm Meconium. Ligamentum gastrocolicum ausgebildet. Im Magen etwas schleimiger

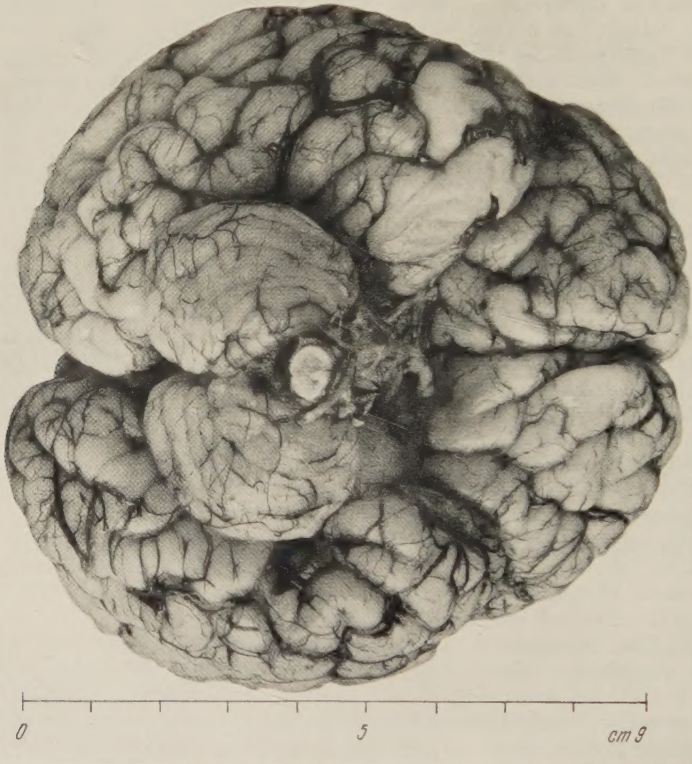


Abb. 1. Hirnbasis (etwas verkleinert). Fehlen der beiden Bulbi et Nervi olfactorii und des rechten Fasciculus opticus. Relativ geringe Größe des Kleinhirns (erreicht den Hinterrand des Großhirns nicht).

Inhalt. Dünndarmschlingen teilweise fest zusammengezogen, streckenweise gedehnt. Wurmfortsatz etwas geschlängelt und vollkommen zart. Zarte Lymphknoten des Gekröses. Duodenalschleimhaut gerötet. VATERsche Papille gut erkennbar.

Urogenitalorgane. Am äußeren Genitale keine Fehlbildungen. Anus durchgängig. Baucharterie und untere Hohlvene zart. Nieren beiderseits auffallend vergrößert, mit eigenartiger Renculifelderung. Nebennieren ebenfalls ziemlich groß und kappenförmig den oberen Nierenpolen aufsitzend. Beiderseits zwei Ureteren, die sich gegen das kleine Becken hin aneinanderlegen, deren innere Vereinigung aber nicht feststellbar ist. Harnblase eher klein, mit dunkelroter Schleimhaut. Trigonum angedeutet. Ureterenmündungen nicht sichtbar und die Ureteren nicht zu sondieren.

Schädel und Gehirn. Schädel nach der Tentoriumsmethode eröffnet: Unter der Dura eine ausgedehnte flächenhafte Blutung. Die sog. Brückenvenen und der Sinus sagittalis superior prall mit Blut gefüllt. Falx und Tentorium jedoch intakt. Gehirn in toto herauspräpariert: Bulbus, Tractus und Trigonum olfactorii fehlen beiderseits, ebenso die Striae olfactoriae lat. et med. Nach Wegpräparation der meningealen Hirngefäße: beide Tracti optici angelegt. Das Chiasma vorhanden, von dem aber nur der linke Nervus opticus weiterführt.

Gehirn zunächst in Formalin gehärtet, dann in Scheiben zerlegt: Die Seitenventrikel nicht erweitert. Auffallend unscharfe Begrenzung der Hirnstammkerne. Beide Großhirnhemisphären zentral nicht verwachsen. Das Kleinhirn erscheint im Vergleich zum Großhirn relativ verkleinert, erreicht es doch den hinteren Rand der Großhirnhemisphären nicht (Abb. 1). Gewichte: Großhirn 280 g, Kleinhirn inklusive Brücke und Medulla oblongata 18 g.

Beide Orbitae total ausgeräumt: rechtes Orbitaldach sehr dünn, mit dem Messer schneidbar. Der rechte Nervus opticus fehlt ganz. Der linke Nervus opticus vollständig angelegt. Auf beiden Seiten orbitales Fettgewebe und Muskulatur erkennbar.

Pathologisch-anatomische Diagnose.

Hochgradige, rechts stärkere Mikrophthalmie mit Fehlen der Linsen sowie des rechten Nervus opticus. Fehlen beider Bulbi et Nervi olfactorii. Truncus arteriosus communis mit hohem Septumdefekt und leichtem Reiten der Aorta. Fehlen des Truncus pulmonalis, Verbindung der Pulmonalarterien mit offenem Ductus Botalli. Offenes Foramen ovale. Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels und des rechten Vorhofes. Mangelhafte Furchung der Lungen. Coecum mobile mit Fehlen der Befestigung von Coecum und Colon ascendens. Mesenterium commune. Starke Hyperplasie beider Nieren. Verdoppelung der Nierenbecken und der Ureteren. Uterus arcuatus. Verdoppelung des Kleinfingers der linken Hand. Beidseitige, besonders linksseitige Klumpfüße. Icterus neonatorum. Zeichen leichter Aspiration. Frühgeburt im 9. Monat.

Histologischer Befund.

Von den beiden Bulbi wurden Serienschnitte hergestellt und mit Hämatoxylin-Eosin oder van Gieson gefärbt.

Das histologische Bild zeigt, daß sich die beiden Bulbi ungleichmäßig entwickelt haben. Auf der linken Seite ist es zur Ausbildung einer sekundären Augenblase und eines sekundären Glaskörpers gekommen. Die Größe dieses Auges, dessen Durchmesser etwa 7 mm beträgt, ist gegenüber dem Durchschnittswert von normalen Neugeborenen (17,0—18,0 mm nach SEEFELDER) im Wachstum zurückgeblieben. Auf der rechten Seite befindet sich nur eine kompakte Masse, die in ihren histologischen Bestandteilen gut die Reste eines Bulbus erkennen lassen. Auch dieses Auge müssen wir pathologisch-anatomisch gesehen

(im Gegensatz zur klinischen Diagnose) noch zu den stärksten Graden von Mikrophthalmie rechnen.

Die Bulbusanlagen liegen tief in der Orbitalhöhle. Eine relativ breite Bindegewebsschicht trennt sie beiderseits von einem buchten- und faltenreichen Conjunctivalsack. Von den akzessorischen Augenorganen können Tränendrüse, MEIBOMsche Drüse und Cilien auf den verschiedenen Schnitten festgestellt werden. Der Tarsalkörper ist seiner Form nach beurteilt nur mangelhaft angelegt. Eine Cornea wurde beiderseits nicht differenziert. Ebenso fehlen die Vorderkammern, Linsen, Iris und Strahlenkörper.

Rechter Bulbus.

Schnitt 120 zeigt einen Sagittalschnitt durch die temporale Hälfte. Die Reste dieses Bulbus sind von einer breiten Sklera aus straffem kollagenen Bindegewebe umgeben, die aber nach außen stellenweise ohne scharfe Begrenzung in das umliegende Gewebe übergeht. Nach innen folgt eine sehr ungleich dicke Chorioides. Der bindegewebige Anteil dieser mittleren Augenhaut ist an einigen Stellen vermehrt. Es finden sich sehr wenig Pigmentzellen. Den inneren Abschluß bildet die Pigmentschicht der Retina.

Von diesen Schichten getrennt liegt im Zentrum des Auges eine kompakte Masse, welche sich histologisch aus gefäßhaltigem Bindegewebe und Retina zusammensetzt. Die Netzhaut umgibt diese gefäß- und bindegewebsreiche Masse und dringt zum Teil sehr tief ein. Zahlreiche sog. Netzhautrosetten sind im Gewebe eingeschlossen. In ihrem Innern sind sie von der Membrana limitans externa begrenzt, weisen jedoch keine Gefäßbildung auf. Die Schichtung der Netzhaut ist nur an wenigen Stellen vollkommen ausgebildet. So ist der Aufbau der Ganglienschicht gestört. Bei der inneren Körnerschicht vermißt man eine richtige Anordnung der Zellkerne, die stellenweise wie Arkaden gruppiert sind und in den bogenförmigen Lücken Blutkörperchen einschließen. An einigen Stellen ist es im gliösen Gewebe zu Blutaustritt gekommen, denn es finden sich Nester mit Blutkörperchen. An anderen Stellen sind Kalkeinlagerungen nachzuweisen.

Zwischen der im Zentrum liegenden Masse und der Pigmentschicht der Retina zeigt sich eine Lücke. Diese läßt sich — wenigstens zum Teil — durch Schrumpfung erklären, doch weisen Stellen mit vielen Blutkörperchen auf einen Loslösungsprozeß hin, der möglicherweise durch eine Blutung hinter der Retina entstanden sein mag. Bei der Conjunctiva ist auf eine interessante Hornbildung hinzuweisen.

Abb. 2 (Schnitt 180) liegt mehr nasal und trifft den Abgang des Nervus opticus. Der Bulbus verjüngt sich ohne deutlichen Übergang trichterförmig.

Auf diesem Schnitt ist eine bindegewebige Brücke zu erkennen, die aus dem umgebenden Gewebe des vorderen und unteren Randes in die zentral gelegene Masse eindringt. Auf beiden Seiten dieses Stieles ist die Pigmentschicht in kleinen Falten zusammengerollt und bildet vor und hinter der Brücke einen Pigmentklumpen. Mit dem Bindegewebe zieht reichlich gefäßhaltiges Gewebe ins Innere.

Der noch etwas weiter nasal liegende Schnitt 199 zeigt den Bulbus flachgedrückt und nach hinten spitz ausgezogen. Er geht ohne Grenze

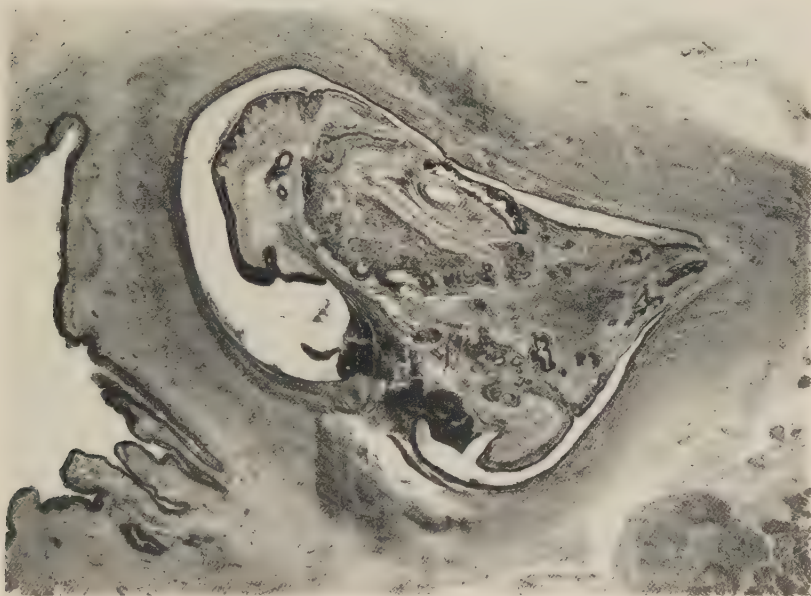


Abb. 2. Rechter Bulbus: Schnitt 180. Vergr. etwa 14mal.

in den Nerv über, welcher kurz darauf abbricht. Weiter in die Orbita hinein konnte er nicht verfolgt werden; auf diesem Schnitt ist seine größte Ausdehnung zu erkennen.

Die bindegewebige Brücke, die auf Abb. 2 noch schmal war, hat sich nun auf den ganzen unteren Umfang des Bulbus ausgedehnt. Darin sind Netzhautrosetten, Pigmentklumpen und sehr viel gefäßhaltiges Bindegewebe eingeschlossen.

Linker Bulbus.

Zur Darstellung des linken Bulbus wurde ein Schnitt gewählt, auf welchem der Sehnerv angeschnitten ist (Abb. 3, Schnitt 296).

Dieses Auge ist nicht so stark reduziert: der sekundäre Glaskörper hat sich ausgebildet und die Retina kleidet die Bulbusinnenwand aus.

Die Netzhaut ist in ihrer Zellstruktur normal aufgebaut. Die Pigmentschicht kann um den ganzen Bulbus verfolgt werden. Unter ihr liegt die Chorioides, die sich fast nur aus der Lamina capillarum zusammensetzt. Die Lamina vasculosa ist an einigen Stellen vorhanden. Das Stratum perichorioideum, das die Chorioides an die Innenfläche der Sklera anschließt, ist äußerst schwach angelegt und besitzt nur wenig Pigmentzellen. Die Sklera hebt sich als straffe Bindegewebsschicht

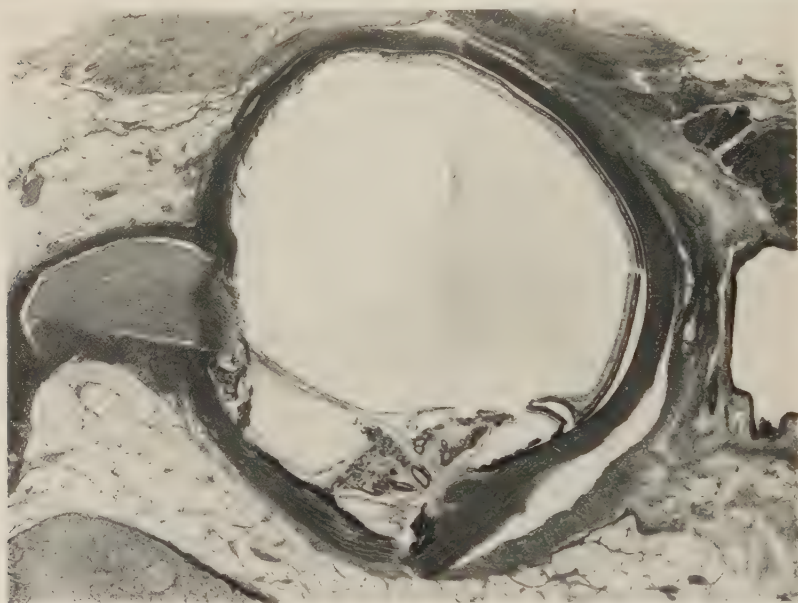


Abb. 3. Linker Bulbus: Schnitt 296. Vergr. etwa 8mal.

vom umgebenden Gewebe deutlich ab. Ohne in ihrer Struktur Änderungen zu zeigen, überziehen alle diese Schichten den vorderen Augenpol. Der Raum zwischen der Sklera und dem erweiterten Conjunctivalsack ist mit Bindegewebe ausgefüllt, wo normalerweise Linse, Iris, vordere Augenkammer und Cornea liegen. Eine Differenzierung eines dieser Organe ist nirgends angedeutet.

Der Abgang des Fasciculus opticus zeigt eine deutliche Begrenzung am oberen Rand, während am Unterrand der Übergang von der Retina her gestört ist. Die Area cribriformis sclerae ist auf der ganzen Breite des Nervis vorhanden. Im Gegensatz zum rechten Bulbus ist der Nervus opticus hier deutlich angelegt und läßt sich auf anderen Schnitten noch weiter in die Orbitalhöhle hinein verfolgen.

Eine Anomalie, die auf diesem Schnitte besonders deutlich ist, betrifft den ganzen unteren Bulbusabschnitt. Die Sklera ist an dieser Stelle voll entwickelt. Ihre Knickung und Auflockerung müssen auf

Artefakte zurückgeführt werden. Die Chorioides ist stellenweise nicht genau zu verfolgen. Das Pigment bildet keine einheitliche Schicht mehr, sondern liegt teilweise verbreitet und gefaltet, teils zu Klumpen zusammengeballt. Die größte Veränderung hat die Netzhaut erfahren. Sie hat sich hier sehr stark verdickt und ihre Schichtung ist verlorengegangen. Größere und kleinere Gruppen von Rosetten liegen insel förmig im gliösen Gewebe verstreut. Vorne begrenzt eine größere Ein-

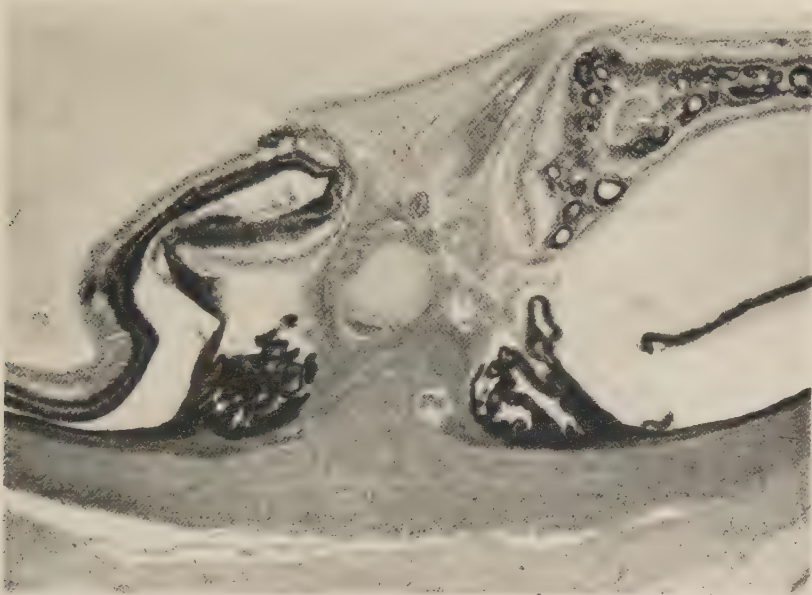


Abb. 4. Linker Bulbus: Schnitt 275. Vergr. etwa 30mal.

faltung der Retina die gestörte Zone und schließt gleichzeitig einen vorderen Hohlraum ab. Solche Hohlräume sind in diesem Gebiet noch weiter zu finden. Der im hinteren Teil liegende größere Hohlraum bedarf jedoch einer Bemerkung: Eine bindegewebige Brücke, die sich vom Austritt des Nervus opticus zu den Rosetteninseln herüberzieht, bildet seine obere Grenze. Diese läßt sich aber nur auf einer schmalen Schnittserie nachweisen, so daß dieser Hohlraum nur scheinbar besteht. Sein Inneres wird von Glaskörpersubstanz ausgefüllt. Diese Bindegewebsbrücke zeigt eine deutliche Gefäßbildung mit Blutkörperchen im Innern. Es muß sich hier um die Arteria hyaloidea handeln.

Auf einem mehr temporal gelegenen Schnitt wurde ein interessantes Detail gefunden (Abb. 4, Schnitt 275). Zwischen den beiden in dieser Vergrößerung deutlich gefalteten Pigmentklumpen liegt im Bindegewebe eingebettet ein rundes Gebilde, das aus Knorpelzellen besteht.

Histologische Diagnose.

Beiderseits Mikrophthalmie und typische Kolobome, rechts in verstärktem Ausmaß. An Stelle des rechten Glaskörpers tumorartige Masse aus Netzhautfalten und gefäßhaltigem Bindegewebe. Links kolomatöse Netzhautveränderungen am unteren Rande des Bulbus sowie eine Arteria hyaloidea persistens. Beiderseitiges Fehlen der Linse, der Iris und des Strahlenkörpers.

Diskussion und Beurteilung.

Der pathologisch-anatomische Befund weist neben der Augenmißbildung noch Schädigungen an folgenden Organen auf: Gehirn, Herz, Nieren und Extremitäten. Diese letzteren sollen nur, soweit sie mit unserer Arbeit Berührungspunkte aufweisen, erwähnt werden.

Für die Mißbildungen müssen Störungen in einer kritischen Phase der betreffenden Organentwicklung verantwortlich gemacht werden. Betrachtet man die bisherigen Erkenntnisse von Augenentwicklungsstörungen, so ergibt sich, daß zahlreiche Mißbildungen, deren Aussehen phänotypisch sehr verschieden sein kann, engste entwicklungsgeschichtliche Beziehungen aufweisen und ihren gemeinsamen Ursprung in einem gestörten Verschuß der Becherspalte haben (v. SZILY). Faktoren verschiedenster Art, wie Infektionen, Intoxikationen, Ernährungs- und Stoffwechselstörungen, Kreislaufschäden, Traumen, beeinflussen die Papillo-genese in anomaler Richtung hin (NACHTSHEIM). Deshalb ist nur möglich, mit Hilfe der Anamnese, des klinischen, pathologisch-anatomischen und des histologischen Befundes die Ätiologie dieser Mißbildung zu klären.

Die Aplasie des Sehnerven zusammen mit Mikrophthalmie, Schädigung der Iris und der Linse könnten für eine *Toxoplasma*-infektion sprechen. Doch fehlen sowohl jegliche chorioretinitische Entzündungen an den Augen, als auch die Veränderungen an den übrigen sonst betroffenen Organen.

Zum Bilde der *Rubcolnembryopathie* würde der kongenitale Herzfehler passen. Über die Läsionen des CORTISCHEN Organes (Taubheit) kann leider nichts ausgesagt werden. Die Möglichkeit einer Virus-ätiologie ist nicht mit Sicherheit auszuschließen. Doch kann die Augenschädigung infolge der negativen Anamnese und dem Fehlen von notwendigen Anhaltspunkten in diesem Sinne nicht genügend begründet werden.

Die Beziehungen von angeborenen Schädigungen, wie sie bei unserem Fall vorliegen, zu Mikrophthalmus und Anophthalmus sind vom genetischen Standpunkt aus durch SJÖGREN und LARSSON (1949) verfolgt worden. Durch ihre statistischen Untersuchungen gelangten sie zur Aufstellung des *Syndroms Mikrophthalmus-Oligophrenie*. Bei vielen

Fällen wurden in den mikrophthalmischen Augen noch Kolobome (19%) und Katarakte (24%) gefunden. Ein spezielles Syndrom vermuten sie in den 5 Fällen, die gleichzeitig noch spastische Diplegie aufweisen, wie neuerdings auch in der Kombination von kongenitaler Katarakt, Oligophrenie und angeborener hereditärer Ataxie. Alle diese Fälle zeigen uns eine Verbindung von angeborenen Augenläsionen, Oligophrenie und neurologischen Systemerkrankungen.

Nun betonen auch SJÖGREN und LARSSON, daß der Nachweis von Oligophrenie bei Kindern unter 3 Jahren sehr schwierig, wenn nicht unmöglich zu erbringen ist. Durch den frühzeitigen Tod unseres Falles konnte eine Oligophrenie klinisch nicht sichergestellt werden. Wir können uns lediglich auf den pathologisch-anatomischen Befund stützen, welcher nur durch das Fehlen der Bulbi et Nervi olfactorii auf eine Schädigung des Nervensystems hinweist. Bei unserem Kind liegt zudem ein kongenitaler Herzfehler vor. Solche kombinierte schwere Mißbildungen sind meist lebensuntüchtig. Daher finden die beiden Autoren bei ihrem Material in späterem Lebensalter diese Anomalie auch nicht häufig. Zu den zusätzlichen Erscheinungen des Syndroms passen auch die doppelseitigen Klumpfüße; SJÖGREN und LARSSON melden in 71% Skeletanomalien. Bei der Beurteilung der Pathogenese ihres beträchtlichen Materials ging es auch um die möglichen Zusammenhänge mit exogenen Faktoren, wie Toxoplasma, kongenitaler Lues und Rubeolen. Einzig die Rubeolen ergaben anamnestic in wenigen Fällen ein positives Resultat. Die statistisch-genetische Auswertung der Fälle endigte mit dem Versuch, das Syndrom Mikrophthalmus-Oligophrenie auf einen bestimmten Vererbungsmodus zurückzuführen. Es scheint am ehesten ein teilweise geschlechtsgebundener recessiver Modus in Frage zu kommen. Ebenso wie aus unserer Anamnese keine Anhaltspunkte für exogene Faktoren ersichtlich sind, führten auch die nachträglichen Erhebungen hinsichtlich einer familiären Belastung zu keinen auswertbaren Ergebnissen.

Für die Zuordnung zum Sjögren-Larsson-Syndrom fehlen uns die nötigen klinischen Befunde. Die Ergebnisse unserer Untersuchung deuten auf einen solchen Zusammenhang, genügen aber zur Sicherstellung nicht.

Der histologische Befund zeigt weitgehende Ähnlichkeit mit den bei der *retrolentalen Fibroplasie* beschriebenen Veränderungen. Vor allem das rechte Auge zeigt gefäßhaltiges Bindegewebe und stark veränderte Netzhaut. Neben hamartomatösem Gefäßgewebe und Hämorrhagien läßt sich schon eine weitgehende fibröse Umwandlung des Glaskörpers erkennen. Gegen eine Einordnung unseres Falles zur echten TERRYschen retrolentalen Fibroplasie sprechen aber mehrere Gründe: Die Geburt erfolgt nahe beim Termin, so daß von einer eigentlichen Frühgeburt hier nicht gesprochen werden darf, auch das Geburtsgewicht

ist nicht den beschriebenen Fällen entsprechend vermindert. Von ausschlaggebender Bedeutung ist aber, daß die Augenveränderungen sich nicht erst im Laufe der ersten Lebensmonate ergeben haben, sondern schon bei der Geburt vorhanden waren.

Die im Gegensatz zum rechten Auge viel geringere Veränderung am linken Bulbus zeigt uns deutlich eine *Arteria hyaloidea persistens* bei mangelhaftem Verschuß der Becherspalte — einem Kolobom. Das persistierende hyaloideale Bindegewebe füllt den kleinen Glaskörperraum weitgehend aus. Nach v. HIPPEL gehört die *Arteria hyaloidea persistens* meist zum Bilde des kolobomatösen und mikrophthalmischen Auges. Derartige Fehlbildungen führen wegen Gliomverdacht zur Enucleation. Erst die histologische Untersuchung stellt das Vorliegen eines sog. „Pseudoglioms“ fest. In diesem Zusammenhang ist ein von RINTELEN (1936) veröffentlichter Fall einer *Arteria hyaloidea persistens* mit ausgedehnter Bindegewebsbildung auf der Linsenrückfläche zu erwähnen. Auch hier war die Läsion schon bei der Geburt vorhanden.

In unserem Falle zeigen die Augenanomalien noch eine besonders zu erwähnende Tatsache. Es ist auf beiden Seiten zu keiner Linsenbildung gekommen. Auf den lückenlosen Serienschnitten läßt sich nirgends ein Linsenrudiment feststellen. Auch dieser Mangel läßt uns — trotz auffallender Ähnlichkeit im Innern des Auges — von einer TERRYSchen retrolentalen Fibroplasie Abstand nehmen. Es handelt sich hier um das seltene Vorkommen einer angeborenen Aphakie. Diese tritt mit schwersten Augenmißbildungen auf (DUKE ELDER 1937).

Bei unserem Falle sticht dieses Fehlen der Linse besonders am linken Auge hervor. Sein Aufbau zeigt hier einen verkleinerten Bulbus. Der vordere Pol besteht aus einer skleraähnlichen Wand, an deren Innenseite die Retina anliegt. Die Lage der Schichten läßt deutlich die Ausbildung eines Augenbechers erkennen. Es wäre möglich, daß durch die fehlende Abschnürung des Linsenbläschens der vordere Rand des Augenbechers weit nach unten vorgewachsen ist. Die Kolobombildung beschränkt sich auf die Gegend des Schlusses der Becherspalte.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß der beschriebene Fall sich klar von der retrolentalen Fibroplasie abtrennen läßt. Die vorhandenen Organschädigungen könnten sowohl durch exogene Einflüsse als auch durch genetisch bedingte Fehlbildungen erklärt werden. Beide sind in ihrem Erscheinungsbild oft auffallend ähnlich. So konnten WERTHEMANN und REINIGER (1950) in Versuchen mit trächtigen Ratten durch Unterdruck während der kritischen Phase der Organentwicklung Veränderungen an den Augen erzielen, die in Katarakten, Kolobomen und Netzhautfalten bestehen.

Beim beschriebenen Fall handelt es sich um schwerste Bildungsfehler, die sich beidseits in Mikrophthalmie, Kolobom und Aphakie,

Fehlen von Iris, Strahlenkörper und Cornea äußern. Es besteht eine feine Differenzierung im Fehlbildungsgrad. Diese Mißbildungen, früher als Pseudogliome zusammengefaßt, werden heute unter den retinalen Dysplasien erwähnt (REESE und BLODI 1951).

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von doppelseitigem angeborenem Mikrophthalmus sowie weiteren Mißbildungen am Gehirn, am Herz und an den Urogenitalorganen bei einem 3 Wochen vor dem Termin geborenen Mädchen, das nach 4 Tagen ad exitum kam, beschrieben.

Die Augenmißbildung wurde histologisch untersucht und beidseitiges Fehlen von Linse, Iris, Strahlenkörper und Cornea festgestellt. Stark entwickeltes, gefäßhaltiges Bindegewebe und Netzhautfalten im Glaskörperraum werden als Kolobom mit linksseitiger Arteria hyaloidea persistens gedeutet.

Die kongenitale Fehlbildung wird mit dem Mikrophthalmus-Oligophrenie-Syndrom (SJÖGREN-LARSSON) verglichen.

Die Anwesenheit eines reichlich entwickelten Gefäßbindegewebes im Bulbusinnern gibt Anlaß zur Diskussion der Differentialdiagnose. Trotz ähnlicher pathologisch-histologischer Veränderungen läßt sich der Fall klar von der 1942 von TERRY erstmals beschriebenen retrolentalen Fibroplasie abgrenzen. Er gehört zu den heute als retinale Dysplasien bezeichneten Fällen.

Literatur.

- BRANDT, W.: Lehrbuch der Embryologie. Basel: Karger 1949. — CROSS, A. G.: Retrolental fibroplasia (Review). Ophthalmic literature, Bd. IV, S. 80. 1950. — DUKE-ELDER, W. S.: Text-Book of Ophthalmology. London 1937. — GLATTHAAR, E., u. G. TÖNDURY: Untersuchung an abortierten Früchten nach Rubeolenerkrankung der Mutter in der Frühschwangerschaft. Gynaecologia (Basel) **129**, 315 (1950). — HEATH, P.: Retrolental fibroplasia as a syndrome. Pathogenesis and classifications. Arch. of Ophthalm. **44**, 245 (1950). — HEPNER, W. R., A. C. KRAUSE and A. B. NARDIN: Retrolental fibroplasia. II. Encephalo-ophthalmic dysplasia. Pediatrics **5**, 771 (1950). — HIPPEL, E. v.: Mißbildungen des Auges. In HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 11/2, S. 1. 1931. — INGALLS, T. H.: Congenital encephalo-ophthalmic dysplasia. Pediatrics **1**, 315 (1948). — KINSEY, V. E., and L. ZACHARIAS: Retrolental fibroplasia. J. Amer. Med. Assoc. **139**, 572 (1949). — KLIEN, B. A.: Histopathologic aspects of retrolental fibroplasia. Arch. of Ophthalm. **41**, 553 (1949). — KRAUSE, A. C.: Congenital encephalo-ophthalmic dysplasia. Arch. of Ophthalm. **36**, 387 (1946). — NACHTSHEIM, H.: Die Erbanlagen des Säugetierauges. In G. JUST: Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. 3, S. 543. Berlin 1940. — NEIDITSCH, L.: Klinische Beobachtungen an einigen Toxoplasmosefällen sowie Sektionsbefunde bei einem menschlichen Falle und bei Tieren. Schweiz. med. Wschr. **1951**, 485. — OWENS, W. C., and E. U. OWENS: Retrolental fibroplasia in premature infants. Amer. J. Ophthalm. **32**, 1, 1631

(1949). — REESE, A. B.: Persistence and hyperplasia of primary vitreous; retrolental fibroplasia — two entities. *Arch. of Ophthalm.* **41**, 527 (1949). — REESE, A. B., and F. C. BLODI: Retinal dysplasia. *Amer. J. Ophthalm.* **33**, 23 (1950). — Retrolental fibroplasia. *Amer. J. Ophthalm.* **34**, 1 (1951). — REESE, A. B., and F. PAYNE: Persistence and hyperplasia of primary vitreous. *Amer. J. Ophthalm.* **29**, 1 (1946). — RINTELEN, F.: Zur Morphologie und formalen Genese der Mißbildungen bei Mikrophthalmie. *Graefes Arch.* **135**, 120 (1936). — SEEFELDER, R.: Anomalien und Mißbildungen des Auges. In LUBARSCH-OSTERTAG, *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie*, Erg.-Bd. 1. 1921. — Entwicklung des menschlichen Auges. In F. SCHIECK u. A. BRÜCKNER, *Kurzes Handbuch der Ophthalmologie*, Bd. 1, S. 476. Berlin 1930. — SJÖGREN, T.: Hereditary congenital spinocerebellar ataxia accompanied by congenital cataract and oligophrenia. *Confinia neur. (Basel)* **10**, 293 (1950). — SJÖGREN, T., u. T. LARSSON: Microphthalmos and anophthalmos with or without coincident oligophrenia. *Acta psychiatr. (Københ.) Suppl.* **56** (1949). — TERRY, T. L.: Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Amer. J. Ophthalm.* **25**, 203 (1942). — Fibroplastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely. *Amer. J. Ophthalm.* **25**, 1409 (1942). — WERTHEMANN, A.: Auswirkungen mütterlicher Infektionen auf die Frucht unter besonderer Berücksichtigung von Rubeolen und Toxoplasmose. *Ann. paediatr. (Basel)* **171**, 187 (1948). — WERTHEMANN, A., u. M. REINIGER: Über Augenentwicklungsstörungen bei Rattenembryonen durch Sauerstoffmangel in der Frühschwangerschaft. *Acta anat. (Basel)* **11**, 329 (1950).

Dr. ADOLF LEUENBERGER, Basel (Schweiz),
Pathologisch-anatomische Anstalt der Universität.

